

ANNÉE 1936

N° 492

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques MANUEL

Né le 25 Février 1911, à Revigny (Meuse)

Essai sur les Modifications physico-chimiques dans la genèse des granulations éosinophiles des leucocytes

Président de Thèse : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

1936

1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques MANUEL

Né le 25 Février 1911, à Revigny (Meuse)

Essai sur les Modifications physico-chimiques dans la genèse des granulations éosinophiles des leucocytes

Président de Thèse : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	BEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	HOVELACQUE.
dulte	MULON.
Professeurs sans chaire.....	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BEZANÇON Justin.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Chimie biologique..... LABBÉ HENRI.
 Obstétrique LACOMME.

MM.

Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-DUTAILLIS.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNEQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.

MM.

Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Physique N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FRERE

A MES BEAUX PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur GOUGEROT

*Qui nous a fait l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette
thèse.*

A Monsieur le Docteur E. PEYRE

*Dont nous avons été l'élève, qui
nous a inspiré ce travail, et
nous a permis de le réaliser
dans son laboratoire.*

A Monsieur le Docteur CARRIE

MÉDECIN DE L'HOPITAL BROCA.

*En reconnaissance de son ensei-
gnement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

1^{re} année.

Monsieur le Professeur ACHARD (médecine).

Monsieur le Professeur DELBET (chirurgie).

2^e année.

Monsieur le Docteur CHIFFOLIAU (chirurgie).

Monsieur le Docteur HERRSCHER (médecine).

3^e année.

Monsieur le Professeur LÆPER.

Monsieur le Docteur LESNE.

EXTERNAT.

1^{re} année.

Monsieur le Docteur CHEVRIER.

Monsieur le Docteur OBERLIN.

Chirurgiens des hôpitaux.

2^e année.

Monsieur le Docteur CARRIE.

médecin des hôpitaux.

3^e année.

Monsieur le Docteur RIVET.

médecin des hôpitaux.

I

Depuis longtemps déjà les recherches scientifiques ont montré qu'il ne fallait pas seulement considérer le système circulatoire sanguin comme un milieu intérieur analogue au milieu extérieur marin dans lequel vivent les algues, des poissons et une infinité de petits êtres unicellulaires. Certes, une des principales fonctions du sang chez l'homme consiste en l'apport de matériaux nutritifs et gazeux et dans le transport des déchets aux émonctoires; son utilité primordiale, semble être de maintenir les cellules de notre organisme au contact constant d'une solution saline isotonique. Cependant à mesure que l'on étudie la physiologie de ce milieu sanguin, on constate la production d'une foule de phénomènes complexes, dont beaucoup dépendent de la nature colloïdale des humeurs et qui démontrent que le sang est un tissu, et qu'il a ses fonctions propres, comme l'un quelconque de nos organes. L'importance de ses réactions est extrême tant au point de vue diagnostic médical qu'au point de vue thérapeutique. Malheureusement, on ne connaît pas encore entièrement le mécanisme de bon nombre d'entre elles.

Parmi les manifestations cliniques que l'étude du sang nous permet d'apprécier, nous avons choisi, pour

en faire le sujet de ce travail : L'éosinophilie, dont l'origine, la nature et la signification sont encore très discutées. Nous étudierons successivement : la cellule éosinophile, les éosinophilies, l'origine des granulations éosinophiles, les hypothèses que l'on peut former sur leur genèse et leur signification.

II

LA CELLULE EOSINOPHILE

Sur les lames de sang fixées et colorées, on rencontre de temps en temps dans le champ du microscope des cellules particulières qui ont été rangées par les hématologistes dans une classe spéciale : ce sont les polynucléaires éosinophiles.

Leur morphologie est en effet assez caractéristique. Nous décrirons ici la forme la plus typique de ces éléments, dont les aspects peuvent être plus divers, comme on le verra par la suite.

« Le noyau est lobulé, presque toujours constitué par deux masses rondes ou ovalaires de volume à peu près semblable et le plus souvent réunies par un mince filament. Parfois le noyau est seulement étranglé en bissac; plus rarement formé de trois lobes. » (Jolly).

Les affinités tinctoriales de la substance nucléaire sont les mêmes que celles des autres polynucléaires. Le protoplasme incolore, transparent; sur ce fond apparaissent très distinctes les granulations « plus volumineuses et plus réfringentes que celles des leucocy-

tes à noyau polymorphe comme elles, elles sont insolubles dans l'eau qui les gonfle un peu et augmente leur affinité pour les couleurs acides et en particulier pour l'éosine d'où le nom donné aux cellules qui les portent. » (Jolly).

Le nombre de ces granulations est très variable, certaines en sont littéralement bourrées. A l'état frais on reconnaît aussi bien les éosinophiles grâce à la haute réfringence de leurs granulations.

Le volume général de la cellule est un peu supérieur à celui des autres leucocytes polynucléaires. La membrane externe semble avoir perdu son élasticité et sur les étalements colorés elle peut même éclater, laissant échapper son contenu.

Chez les animaux, on retrouve des cellules semblables; mais la taille et la forme des granulations sont différentes et caractéristiques de l'espèce. Chez le cheval elles sont grosses de trois à quatre μ , parfois ovoïdes, mais toujours de même diamètre. Chez le rat, elles forment un anneau. L'aspect en bâtonnet se rencontre chez le lapin, le chien, le chat, le porc et les oiseaux. Chez les sauropsidés ce sont de véritables cristalloïdes. Malgré ce polynorphisme toutes sont de même nature et se colorent fortement par l'éosine.

De nombreux auteurs ont cherché à différencier par des techniques de coloration les polynucléaires éosinophiles de ceux qu'ils ont appelés les pseudo-éosinophiles et des cellules à granulations oxyphiles. En réalité nous pensons qu'il ne s'agit pas de distinguer des éléments différents; mais qu'il faut plutôt

considérer les aspects un peu aberrants de certaines cellules comme des formes de transition ou comme des manifestations d'un état colloïdal spécial.

Les granulations oxyphiles sont de petite taille, non réfringentes, elles peuvent s'observer aussi bien dans les cellules mononuclées que dans les cellules à noyau lobé; mais elles fixent les colorants acides.

Les pseudo-éosinophiles ne sauraient être véritablement différents qu'en employant des techniques et des colorants spéciaux, par exemple : la méthode de l'éosine combinée au sulfate de cuivre et à la benzi-dine (en présence d'eau oxygénée) colore les éosinophiles en rouge, les pseudo-éosinophiles en violet. Cette différence d'affinité tinctoriale ne nous semble pas avoir de valeur; elle s'observe d'ailleurs toujours avec la simple technique au May-Grünwald-Giemsa. Certains éléments d'un même sang peuvent apparaître plus ou moins foncés : quelques granulations sont rouge clair; dans une autre cellule elles seront brun noir au point que l'on a pu les confondre avec des granulations basophiles. Dans un même polynucléaire nous avons observé de telles différences de coloration.

Des observations rapportent la présence, dans les lésions tégumentaires de la lèpre, de cellules à granulations mélanoides voisines des granulations éosinophiles; il y a d'ailleurs dans ces cas une éosinophilie sanguine notable. (Massias)

Par contre MM. Le Lorier et Veingarten rapportent le cas d'une accouchée qui, à la suite d'une transfu-

sion, aurait eu une crise éosinophilique à granulations incolores. Ces auteurs hésitent à classer les éléments observés parmi les polynucléaires acidophiles; mais nous avons nous-mêmes obtenu de tels aspects en colorant des globules blancs préalablement soumis à divers réactifs. On comprend pourquoi il est difficile de donner des caractéristiques absolues de ces cellules. Si l'on veut même leur accorder une forme nucléaire assez constante, on doit admettre que les noyaux sont semblables chez tous les myélocytes de la moëlle et qu'il existe dans le sang circulant des éosinophiles à trois et quatre lobes nucléaires. Quelques auteurs ont établi une formule d'Arneth assez fixe chez l'individu normal. D'ailleurs nous étudierons plus loin les causes physico-chimiques qui peuvent expliquer tous ces phénomènes.

En résumé nous pensons qu'il n'existe qu'une seule caractéristique marquante de cette catégorie de leucocytes : ce sont les granulations normalement colorables par l'éosine.

III

LES EOSINOPHILIES PHYSIOLOGIQUES.

On note la présence des cellules éosinophiles du sang circulant chez la plupart des individus sains. Le taux est variable de 0,5 à 3 %. Il peut s'élever même en dehors de toute cause pathologique. C'est ainsi que la proportion sera plus forte :

- 1° pendant la digestion;
- 2° chez la femme enceinte;
- 3° chez la femme à la ménopause.

Au contraire on en trouvera moins :

- 1° pendant le travail musculaire;
- 2° pendant une cure d'altitude.

En réalité nous dirons que toute cause de sensibilisation comme la digestion, la présence du fœtus, tend à augmenter le nombre des éosinophiles; tandis que les cures d'altitude peuvent agir en sens inverse.

Chez l'enfant, le taux croît de 1 à 10 ans pour décroître ensuite. Il a même été considéré comme un signe de bonne santé (Dufoint). Il se peut que dans ce

cas l'enfant se trouve sensibilisé, puis vacciné ainsi qu'on l'observe chez l'adulte normal qui a subi une forte réaction pathologique. Mais chez l'enfant les observations sont le plus souvent troublées par la présence de parasites.

IV

LES EOSINOPHILIES PATHOLOGIQUES.

Des maladies bien différentes les unes des autres peuvent donner lieu à la production d'éosinophiles. Nous classerons leur étude en :

Eosinophilies générales.

Eosinophilies locales.

Dans certains cas les deux phénomènes peuvent s'intriquer avec prédominance de l'un d'eux.

Les éosinophilies générales. — Là encore, nous aurons affaire à des affections diverses : les unes semblent dues à une sensibilisation envers une toxine endogène telles sont : les parasitoses, les éosinophilies de la convalescence. Les autres apparaissent consécutives à l'absorption de toxines soit par voie intestinale comme dans l'urticaire alimentaire, soit par voie pulmonaire comme dans la crise d'asthme par anaphylaxie au pollen. Parfois il est difficile de rattacher l'origine à une sensibilisation quelconque : dans l'éosinophilie par troubles circulatoires asphyxiques par exemple.

Enfin l'influence nerveuse doit être considérée, dans le cas de déséquilibre vago-sympathique.

Les parasitoses fréquentes chez l'enfant, dues aux oxyures, ascaris donnent souvent lieu à toute une série de manifestations : crises de convulsions, crise d'asthme, urticaire, etc. L'examen de sang découvrant l'éosinophilie très forte peut être utile au diagnostic. Chez l'adulte la présence de cellules à granulations acidophiles se voit par la contamination des tenias, des Kystes hydatiques et aussi par la présence au niveau du duodénum de lamblis souvent méconnus. (Damade.)

La plupart des maladies à parasites exotiques : les amibiases, les bilharzioses, les filarioses ont un effet semblable.

Les auteurs qui ont étudié cette question ont voulu attribuer à chacune de ces affections une influence différente; outre le pourcentage qui dépend bien plus de la sensibilité du sujet et du degré de l'infection, ils ont décrit une donnée plus caractéristique peut être de chaque maladie : la déviation vers la droite de la formule d'Arneth. Normalement celles-ci correspondent à :

I : 11 — II : 69 — III : 19 — IV : 1

la sensibilisation aux toxines bilharziennes et au liquide d'ascaris donnent d'après ces auteurs la plus forte déviation à droite. D'une façon générale d'ailleurs les parasitoses auraient cette influence à des degrés divers.

Les maladies infectieuses, pendant leur période d'état, ne s'accompagnent pas en règle générale d'éosinophilie sanguine; c'est au contraire à la convalescence que ces éléments réapparaissent. Mais ce phénomène ne doit pas nous étonner car la simple élévation de température, microbienne ou provoquée par réaction médicamenteuse, en modifiant l'état sanguin, supprime les polynucléaires à granulations acidophiles. Dans la scarlatine au contraire, avec une régularité presque absolue, au point que certains auteurs s'appuient sur l'examen du sang dans les cas de diagnostic délicat, il y a élévation du taux des cellules à granulation réfringentes (Nathan, Trujillo)

En France les études ont précisé la date d'apparition : quatre jours avant l'exanthème (Besançon, Chailier, Roman et Monnier.) Cette réaction semble indépendante de l'action du virus; les érythèmes scarlatiniformes non infectieux provoquent le même phénomène, pouvant atteindre le pourcentage de 40 à 50 %.

La plupart des affections cutanées, quelque soit leur origine donnent des résultats semblables : les brûlures, par sensibilisation due aux toxines de résorption, mais dont l'action est d'ailleurs discutée, l'urticaire, comme toutes les manifestations de la diathèse dite arthritique, l'eczéma, la dermatite herpétiforme de Dühring, et aussi toutes les dermatites bulleuses (O. Eliascheff), dans ces cas l'augmentation est inconstante, c'est surtout dans le liquide des bulles qui se rencontrent les cellules à granulations acido-

philes. Dans certains épithéliomas : Regaud a décrit des cellules à granulations roses pâles par les colorants ordinaires. Il y a une grande analogie entre les phénomènes qui ont lieu au niveau des lésions tégumentaires et les réactions locales sous-cutanées ou conjonctivales provoquées par l'anaphylaxie vermineuse expérimentale. C'est ainsi que la lèpre à lésions tégumentaires prédominantes s'accompagne en même temps qu'une éosinophilie générale élevée, d'une infiltration à cellules du même type. Tout se passe comme s'il y avait pénétration au niveau de ces lésions de toxines venues de l'extérieur par les brèches cutanées, ou de toxines secrétées par les micro-organismes qui causent ces mêmes lésions.

Enfin dans le rhumatisme articulaire aigu certains auteurs ont noté l'élévation du taux des polynucléaires à granulations réfringentes : il est possible que là encore il y ait concomitance de réactions cutanées : sudaminas, et érythèmes polymorphes.

Dans les maladies subaigues ou chroniques, les variations de la formule leucocytaire seront étudiées avec bénéfice : dans les atteintes gonococciques (Heft), dans la syphilis; nous étudierons à propos de l'origine des granulations acidophiles le cas d'une atteinte de syphilis primaire récente. Dans la tuberculose évolutive par étapes successives, on note une ondulation caractéristique de la courbe des éosinophiles, avec chute au cours de chaque poussée d'aggravation et reprise entre temps d'un taux plus appréciable. Certaines observations font cas de l'exa-

men du sang pour régler la thérapeutique par héliothérapie ou tuberculinothérapie (Sartangelo-Kovatcheff). Dans les adénies tuberculeuses il y a toujours des réactions sanguines du même ordre; nombreux sont les faits cliniques rapportés à ce sujet.

Parmi les maladies du sang deux surtout vont s'accompagner d'une formule typique : la leucémie myéloïde, dans laquelle les troubles de régénération cellulaire hématique sont tellement accusés, qu'il n'est pas étonnant de retrouver les polynucléaires en proportions relatives, anormales dans le sang circulant, mais telles qu'on les trouve dans la moelle. La lympho-granulomatose maligne révèle en général un taux élevé à 10 %, mais sans importance pour le diagnostic de la maladie qui ne repose que sur la biopsie et l'existence des cellules de Sternberg; au contraire l'élévation du nombre des polynucléaires à granulations acidophiles du sang permet de discerner l'adénome prostatique du néoplasme de la glande.

Les intoxications d'origine exogène, ont elles aussi un retentissement sur les cellules de la circulation : nous ne ferons que citer, l'intoxication lente par le mercure, le plomb, le gardénal, le tabac, les rayons X (qui brûlent en réalité les propres tissus du malade) le sulfate de cuivre. C'est sur la notion de ces faits que l'on a émis l'hypothèse du rôle protecteur des granulations.

Plus intéressante est ici l'étude des manifestations sanguines au cours des maladies dites de la diathèse arthritique comme l'asthme, l'urticaire, le coryza

spasmodique, l'œdème de Quincke, l'eczéma. Les substances déchainantes de la crise sont variables, la porte d'entrée étant soit pulmonaire, comme dans l'asthme au pollen des fleurs, soit par voie digestive avec les fraises, les crustacés, soit par voie cutanée : urticaire par application de produit caustique. L'éosinophilie est variable selon les formes de maladies, les sensibilités particulières; elle n'est pas un signe prémonitoire de la crise, mais un satellite des manifestations cliniques. Elle est élevée, dans l'asthme (76 % des cas), dans le rhume des foins (74 % des cas) et dans le coryza spasmodique (54 % des cas) donc dans tous les cas d'anaphylaxie respiratoire. Elle est moins constante dans l'anaphylaxie digestive : l'urticaire, l'œdème de Quincke et la migraine (Pasteur-Vallery-Radot). Toutefois quelques auteurs l'ont observée très nette dans des cas d'urticaire (Audibert) et d'œdème de Quincke; jusqu'à 16 % de cellules caractéristiques (Goensslen). Les examens chez les asthmatiques montrent qu'il y a le maximum de cellules éosinophiles pendant la crise, aussi bien dans les crachats où elles sont accompagnées par les cristaux de Charcot, que dans le sang circulant. On trouvera les mêmes éléments également dans la bronchite fibrineuse.

L'influence du système nerveux s'accuse surtout chez les individus dont l'équilibre vago-sympathique est instable. C'est aussi par son intermédiaire que l'on explique l'effet hypo-éosinophilique de l'atropine et même de l'adrénaline; l'excitation directe du nerf pneumo-gastrique agit en sens inverse.

Un petit nombre d'observations rapportent la présence d'une réaction éosinophile chez un sujet présentant des troubles de la circulation sanguine. Dans un cas il s'agissait d'une dilatation du cœur droit (Aubertin). et dans un autre, d'un homme dont les veines du thorax et des membres supérieurs étaient distendues. Il est probable qu'il y a dans la stase sanguine un élément prédisposant; mais ce n'est pas là une condition suffisante, car on n'a jamais remarqué de troubles cellulaires chez les asystoliques. Inversement on a décrit des éosinophilies par filariose s'accompagnant d'insuffisance cardiaque, guérie par les rayons. (Marchal et Lemoine). Les deux premiers malades étaient peut être sensibilisés antérieurement, il est difficile dans ces cas d'attribuer à une cause certaine l'origine des polynucléaires observés puisque tous les organes souffrent des lésions cardiaques et que l'état sanguin est profondément modifié. Il serait possible alors d'accuser une insuffisance splénique secondaire, car la rate joue en effet un rôle prépondérant dans l'apparition de certaines éosinophilies. Et comme on l'a fait remarqué, il existe un grand nombre de réactions à polynucléaires acidophiles dont la cause est inconnue mais qui s'accompagnent d'une splénomégalie : tel est le syndrome décrit par Chalié et Levrat en 1931; telle peut être aussi l'anémie pernicieuse avec éosinophilie.

Les éosinophilies locales pathologiques, ne constituent pas d'une façon aussi définie des symptômes

cliniques; elles sont considérées bien plus comme des observations histologiques ou cytologiques de l'examen des divers tissus. Elles s'observent soit à la suite de l'introduction accidentelle d'une toxine dans un point quelconque de l'organisme et se rapprochent ainsi de l'étude de l'anaphylaxie vermineuse expérimentale que nous étudions plus loin. C'est ainsi qu'il y a éosinophilie pleurale lors de l'amibiase pulmonaire (De Lavergne), ou dans le liquide céphalo-rachidien chez les sujets atteints de cysticercose cérébrale (Rizzo) ou simplement dans la paroi au Kystes hydatiques. Les éosinophilies locales se voient également en tant que réaction corollaire au niveau d'un tissu dont l'équilibre fonctionnel a été détruit dans un but thérapeutique ou non : dans certaines tumeurs malignes (Buttaglia, Schellong, Chiray et Baudoin), dans les réactions pleurales consécutives ou pneumothorax (Pescatori, Chini), dans certains épanchements pleurétiques, souvent hémorragiques et surtout dans les collections sanguines intra-tissulaires non coagulées : hémothorax, hématomes, dans l'auto-hémo-thérapie.

Il existe enfin ce que l'on pourrait appeler une sécrétion éosinophilique de certains tissus. Les crachats perlés des asthmatiques en sont un des exemples les mieux connus; ils contiennent les fameux cristaux de Charcot-Leyden qui vus au microscope sont octaédriques ou allongés en forme de losanges, effilés aux deux extrémités, du diamètre de 40 μ incolores; ils sont surtout abondants aux endroits où sont plus

nombreuses elles-mêmes les cellules acidophiles (Frankel).

Normalement d'ailleurs il existe une forte proportion de ces leucocytes dans le tissu pulmonaire. On en trouve également en quantité dans la paroi intestinale aussi il n'est pas étonnant que l'on ait décrit l'analogie de la crise d'asthme au niveau de l'intestin. C'est l'entérocolite glaireuse. (Morenas.) Il y a, à la fois, émission de cristaux de Charcot-Leyden et de véritables cellules éosinophiles; il est curieux de constater que celle-ci ne s'observent que lorsque les glaires apparaissent, glaires qui sont parfois sanguinolents. Il existe deux formes selon la prédominance de la sécrétion. Le rejet des cristaux de Charcot témoignerait surtout d'un processus de défense antitoxique; l'abondance de polynucléaires granuleux traduirait une réaction humorale brusque. Ces phénomènes sont fréquents et encore plus nets dans le parasitisme intestinal. Nous avons nous mêmes observé au cours d'une réaction purulente anticoli-bacilaire chez une femme, que tous les polynucléaires passés dans les urines étaient sans exception des éosinophiles. Les urines étaient macroscopiquement claires, émises de la veille au soir. Il se peut qu'il y ait eu sécrétion de polynucléaires acidophiles ou transformation des cellules émises dans les urines mêmes. Nous reviendrons sur cette question à propos de l'origine des granulations leucocytaires.

LA DIATHESE EOSINOPHILIQUE ?

Existe-t-il une diathèse éosinophilique ? Elle semblerait ne pas devoir être à en juger par le nombre des affections diverses où elle se rencontre. Toutefois His a soutenu sa réalité au congrès de médecine de Wiesbaden. Certains considèrent qu'il s'agit d'un terrain, d'une hypersensibilité de l'organisme (Nicolle, Cotoni). On a cité de nombreux exemples d'éosinophilies familiales (A. Delille, Stewart, Della Palma) Klindert rapporte le cas de toute une famille dont un des membres était asthmatique. Nous pensons qu'il faut surtout considérer la présence d'un taux élevé de cellules acidophiles dans le sang comme un symptôme clinique, pouvant appartenir à plusieurs syndromes, et dépendant d'un état sanguin souvent modifié. L'éosinophilie traduit une réaction colloïdale humorale, comme la rougeur de la face témoigne d'une poussée fébrile quelconque. C'est donc un signe qui n'a aucune valeur par lui seul.

Dans les cas, où les phénomènes étaient communs à toute une famille, il est plus sage de rechercher une

cause d'ordre générale et pouvant se transmettre par hérédité : l'insuffisance splénique ? l'insuffisance hépatique ? ce que l'on appelait autrefois le tempérament arthritique, aujourd'hui l'état colloïdoclasique, bref un état sanguin héréditaire tout comme l'hémophilie ou la cholémie. A la faveur de cette hérédité et dans des conditions spéciales, il y aurait ou il n'y aurait pas apparition de cellules éosinophiles. Car nous devons retenir que ce signe peut-être inconstant.

VI

LES EOSINOPHILIES LOCALES EXPERIMENTALES IN VIVO.

Les techniques destinées à faire apparaître une forte quantité de cellules acidophiles sont variables. Les unes utilisent l'excitation nerveuse, soit directe, soit par un courant faradique atteignant le système sympathique : les éosinophiles apparaîtraient dans la majorité des cas et pendant les heures qui suivent le traitement électrique. Les autres consistent en l'injection de substances neutres comme l'huile, les méthodes les plus communes introduisent des hétéroalbumines. Parfois il faut une sensibilisation préalable de l'organisme. Si l'on injecte dans l'œil du cheval du liquide d'ascaris il n'y aura apparition de polynucléaires éosinophiles que si l'animal a déjà dans son sang circulant une certaine proportion de ces cellules ou qu'il ait déjà subi une atteinte de préparation. Si l'on utilise des albumines jeunes et particulièrement hétérogènes le récepteur se trouve suffisamment sensibilisé et la réaction a lieu d'emblée. On injecte sous la peau un extrait, de larve *Hypoderma*

préalablement broyée, on voit apparaître des vésicules qui grossissent et se remplissent d'un liquide clair. L'examen de ce liquide montre la présence de cellules à granulations réfringentes. Si l'on étudie par des coupes histologiques les phases successives de ce processus, on voit d'abord une congestion banale : dilatation des capillaires, afflux leucocytaire considérable. Ce sont surtout des polynucléaires neutrophiles qui gonflent les vaisseaux, puis il y a diapedèse de ces cellules et formation d'une barrière réactionnelle entourant le tissu injecté. Dans les heures qui suivent le taux des cellules éosinophiles s'est sensiblement élevé, elles siègent surtout dans la zone externe du tissu protecteur et peuvent même aller former comme des essaims à distance; elles ont conservé leurs fonctions phagocytaires, comme n'importe quel autre polynucléaire neutrophile. On note l'augmentation concomitante de ces mêmes éléments dans la circulation générale.

On a tenté de reproduire ces phénomènes en injectant des produits bactériens, de streptocoques, staphylocoques, colibacilles. Ces expériences ont donné naissance à des cellules atypiques (Di Renzo); souvent on observait de petits leucocytes éosinophiles, rappelant les éléments décrits par Behring et Münch sous le nom de cellules oxiphiles.

VII

L'EOSINOPHILIE DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE.

Nous venons de voir les réactions produites par l'introduction localisée dans un organisme d'albumines provenant d'un animal d'une autre espèce. Nous allons étudier ici la production du même phénomène, mais dans la circulation générale. Au lieu d'enfermer dans une poche tissulaire la substance phlogogène nous la lançons dans les vaisseaux, ou dans un organe qui se charge de la diffuser rapidement : le péritoine, les méninges; les injections faites dans le cerveau même déterminant des réactions extrêmement violentes. La voie digestive est également employée et nous donnera des résultats particulièrement intéressants.

Nous observerons comme précédemment qu'il existe des substances susceptibles de déterminer un choc dès la primo-injection. Ainsi du sang injecté d'homme à homme sans tenir compte des groupes sanguins, n'est pas toujours supporté par le récepteur; le sérum des animaux se montre toujours toxique en intra-veineux.

Lesply a montré en 1915 que l'injection de lait à un animal, anaphylactisé ou non, augmente la quantité d'éosinophiles.

Pour étudier les variations de la courbe des éosinophiles, on opère sur le cobaye, en injectant un sérum étranger dans la cavité péritonéale. On observe :

1° Une élévation légère lors de la première injection, ou injection préparante. On peut continuer la sensibilisation de l'animal en lui administrant de nouvelles doses à intervalles séparés et répétées; lors de chaque introduction d'antigène, la courbe des polynucléaires observés subit une recrudescence; mais pour que celle-ci soit notable il faut attendre au moins dix jours entre deux piqûres consécutives. Certains auteurs pensent accroître encore le taux des cellules acidophiles du sang en employant des doses massives de substances étrangères.

2° Si l'on attend un temps suffisamment long c'est-à-dire, au moins de dix sept à vingt cinq jours la seconde introduction d'albumine, qui peut-être minime, réalise le type de l'injection déchainante. Il se produit alors le véritable phénomène d'anaphylaxie de Portier et Richet. La réaction éosinophile est caractéristique après cette injection déchainante. (Schlecht). Certains ne l'ont pas observée. Il est en effet des cas, où elle manque sans conteste, toutefois il faut savoir qu'elle est tardive, donc qu'elle manque chez les animaux qui succombent à l'expérience parce qu'elle n'a pas eu le temps d'apparaître. Chez ceux

qui survivent, on l'observe environ de deux à trois jours après le choc anaphylactique. Au contraire en pleine crise il y a leucopénie générale atteignant aussi bien les éosinophiles que les neutrophiles et provoquant même une chute des premiers au dessous de leur taux antérieur. Il semble qu'il y ait une sorte d'équilibre entre l'intensité de la crise anaphylactique et les réactions cellulaires acidophiles. Ainsi on verra des symptômes très violents sans grand changement hématique, au contraire il est des cobayes qui semblent très bien résister à la dernière injection mais qui dans les jours qui suivent font une éosinophilie importante. De même tous les moyens qui tendent à atténuer la virulence du contact albuminoïde, comme l'introduction par voie entérale, font apparaître dans le sang une très forte proportion de polynucléaires à granulations réfringentes, par contre elle apparaît plus lentement, simulant un processus de réaction chronique.

La plupart des expérimentateurs qui ont opéré in vivo aussi bien pour l'éosinophilie vermineuse locale que pour l'anaphylaxie expérimentale concluent à un chimiotropisme positif des leucocytes observés envers les substances employées. Cet afflux serait causé par une excitation médullaire osseuse. Il aurait un but qui semble confirmé par la phagocytose active de ces polynucléaires : neutraliser les poisons étrangers et les éliminer.

VIII

EOSINOPHILIE ET IMMUNITÉ. INFLUENCE DE LA RATE

Nous avons déjà vu et c'est là un phénomène connu depuis longtemps que l'éosinophilie est souvent considérée comme un signe de bonne santé et qu'elle annonce la convalescence des maladies fébriles. Nous venons de voir également qu'elle semble protéger contre l'action des substances nuisibles, notamment dans le choc anaphylactique. Or... l'étude comparative de la réaction à polynucléaires acidophiles et de l'établissement des processus d'immunité démontre que les courbes qui traduisent ces deux phénomènes se superposent remarquablement.

Déjà on observe une spécificité identique dans les deux cas envers l'antigène employé. On sait que la vaccination ne protège qu'envers l'espèce bactérienne employée pour la produire. C'est en quelque sorte l'auto-vaccin. Or si l'on sensibilise le péritoine d'un cobaye par du liquide d'ascaris, seul ce même produit fera apparaître l'éosinophilie, un autre extrait vermineux ne donnera rien lors de l'injection déchaî-

nante et pourtant l'éosinophilie est un symptôme commun à toutes les parasitoses. Il y a donc une sensibilisation spécifique.

Pendant toute la durée de la période d'immunisation, il y a réaction à cellules acidophiles. Un chien subit des injections, de lait, de produits bactériens, ou de vaccin; on étudie chaque jour le pouvoir immunisant de son sérum. On peut en inscrire mathématiquement le degré. On fera de même pour le nombre des cellules à granulations réfringentes du sang. Les deux courbes monteront en même temps et descendront de même. Si l'on opère sur un chien splénectomisé on observe alors qu'il y a retard à la genèse des agglutinines du sérum. Mais les deux courbes immunisines et celles des acidophiles s'inscrivent dans le même temps comme précédemment. (Hajos) Sur le chien également, soumis au même traitement mais ayant reçu une piqûre d'atropine, l'injection protéique ne donnera rien.

Toujours il faudra attendre plusieurs heures pour obtenir les phénomènes décrits. L'auteur conclut que l'absence d'éosinophiles équivaut à une anergie organique de pronostic fâcheux lors de tout processus d'immunisations.

Enfin dernière coïncidence entre les phénomènes vaccinaux et l'éosinophilie. Nous avons vu que les injections répétées de protéines doivent, pour déterminer à chaque fois une poussée de cellules dans le sang, être espacées d'une durée notable, or nous retrouvons les mêmes conditions dans la vaccination.

C'est une donnée bien connue, qu'il ne faut pas répéter les injections bactériennes immunisantes à des intervals trop rapprochés sous peine de voir baisser l'index opsonique du sérum, que l'on veut faire monter au contraire.

Le rôle joué par la rate, est encore jusqu'à présent bien obscur. Nous ne pouvons maintenant retenir que peu de données certaines sur son influence.

1° La dératisation entraîne pendant quelques jours une poussée éosinophilique. Si nous rapprochons le rôle antitoxique de la rate, de la fonction neutralisante observée chez les animaux anaphylactisés, par les cellules à granulations réfringentes, nous sommes en droit de penser qu'il y a après la splénectomie une réaction sanguine compensatrice.

2° Sur les chiens dont on a enlevé la rate depuis un certain temps les fonctions de suppléance se sont établies, des rates secondaires sont utilisées par l'organisme et les processus d'immunisation ainsi que les réactions éosinophiliques seront inchangées.

3° Pendant la digestion, la splénomégalie traduit l'activité de l'organe. Il se trouve dans la circulation, placé comme un filtre entre l'intestin, les produits de la digestion, et l'organisme entier. Il joue un rôle de lipopexie. Il est intéressant de noter que dans le sang il y a également une éosinophilie post-prandiale. Là encore il y a communauté d'action, semble-t-il.

Qui sait si la présence dans le sang de cellules à granulations réfringentes n'aurait pas pour but de

parfaire un filtrage insuffisant de la rate ? les cellules se répandant dans le torrent circulatoire pour aller fixer des albumines toxiques qui s'y trouvent ?

Peut-être enfin est-ce là l'origine de la soi-disante diathèse éosinophilique, qui se ramènerait à une diathèse d'insuffisance splénique. Celle-ci comporterait tous les degrés, depuis les légères déficiences surtout digestives, avec poussées éosinophiliques temporaires, jusqu'aux états permanents de la grande éosinophilie sanguine de Chancier et Levrat avec splénomégalie. Il ne peut s'agir bien entendu que d'une hypothèse que des travaux ultérieurs infirmeront ou confirmeront.

IX

ETUDE CHIMIQUE DE LA GRANULATION EOSINOPHILE

La cellule éosinophile du sang est avant tout un polynucléaire, elle exerce les mêmes fonctions. Nous ne devons pas oublier qu'elle fait partie de cette organisation générale : le système reticulo-endothélial d'Aschoff dont la rate est un des principaux centres. Il est donc possible d'attribuer à la cellule mobile un rôle semblable à celui du tissu tout entier. La rate a une fonction lipopexique. L'étude chimique de la cellule éosinophile nous fournit un argument en faveur d'une fonction analogue. Il y a une fixation de corps gras dans le protoplasme de ces polynucléaires, et ce sont ces inclusions mêmes qui forment la granulation éosinophile.

Leur composition chimique a été étudiée à partir de la sérosité des bulles de la maladie de Dühring (Neuman) sur des frottis d'asthme, en même temps que les cristaux de Charcot (Romieu.) enfin sur les granulations plus volumineuses du cheval (Pietry et Prenant) Ces recherches ont mis en évidence la pré-

sence des éléments constitutifs des substances albuminoïdes : le C., l'H., l'O., l'N., en petite quantité du S. et de l'I. du Ca. Le Fer est en proportion infinitésimale, ce qui détruit l'origine admise autrefois à partir de l'hémoglobine. Par contre les réactions du P. sont très nettes. Prenant conclut à la présence d'un nucléo-protéïde riche en P. Les études les plus récentes ont réussi à déterminer une complexion chimique de nature lipoïdique, sur laquelle tous les auteurs sont maintenant d'accord. Il s'agit donc d'un lipo-protéïde présentant des caractères de solubilité spéciaux. Il est insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; on ne peut le dissoudre que dans l'alcool absolu légèrement acidifié. L'eau le gonfle sans le dissoudre. Par leur nature les granulations éosinophiles se rapprochent de la cholestérine et quoique l'on ne puisse identifier les deux corps, (les hypercholestérinémiques ne sont pas des éosinophiles), ils semblent avoir dans l'organisme un même rôle protecteur. C'est surtout à leur nature lipoïdique qu'ils le doivent.

Nous avons dit au début de ce chapitre qu'il y avait fixation de corps gras au niveau du protoplasma cellulaire. En réalité le rôle exacte de la cellule éosinophile n'est pas à proprement parler une lipopexie. Il y a simplement apparition de granules gras; c'est ce phénomène qui transforme à notre avis le polynucléaire neutrophile en polynucléaire éosinophile. Nous allons étudier à propos de l'origine de ces cellules les raisons qui nous ont fait adopter cette opinion.

X

LA GENESE DES EOSINOPHILES

Jusqu'à présent les polynucléaires éosinophiles ont été considérés comme des éléments nettement différenciés de la série des polynucléaires. Les théories classiques enseignent qu'un éosinophile adulte naît d'un myélocyte déjà pourvu des mêmes granulations. Ce serait donc des cellules différenciées dès leur origine même. Au point de vue ontologique il est possible qu'il s'agisse en effet d'une différenciation, mais elle serait commune à toutes les espèces de polynucléaires. Les granulations de ces globules blancs seraient le correspondant des mitochondries observées dans les cellules végétales et animales. Sur les coupes colorées les cellules éosinophiles de la Seiche ne présentent aucune autre sorte de chondriosome. Sur le foie des fœtus, ces granulations se colorent et ont la morphologie d'éléments de nature mitochondriale. (Noël et Pigeaud). Leur composition chimique est également la même que celle des mitochondries végétales. Ce sont des lipoïdes. Enfin elles semblent

exercer un rôle important dans le métabolisme de la cellule. Il est certain que l'on ne peut comparer les fonctions surtout nutritives des corpuscules végétaux qui ont à transformer des matériaux minéraux pour élaborer des substances protéïques, former des grains de chlorophylle et mettre les réserves assimilées sous forme d'amidon; tandis que les mitochondries animales ne se sont différenciées que pour des fonctions d'excrétion, de sécrétion uni ou bi-polaire et peut-être si nous admettons l'origine mitochondriale des granulations neutrophiles et éosinophiles pour des buts plus différenciés encore dans le jeu si complexe des matières albuminoïdes, la génération des anticorps, la neutralisation des toxines, en un mot le maintient de l'équilibre cellulaire contre toutes les causes d'altération extérieure. Mais quelque soit la valeur embryogénique des granulations, nous pensons qu'il n'y a pas de différence entre les diverses sortes de polynucléaires : l'éosinophile n'est qu'un neutrophile transformé. Nous donnerons maintenant les raisons qui militent en faveur de cette théorie :

Dans les syndromes d'insuffisance splénique, notamment la maladie de Chalicr et Levrat, il n'y a pas de myelocytes éosinophiles dans le sang circulant. Il n'y a donc pas excitation médullaire lançant dans les vaisseaux des éléments non encore adultes. Dans quelques éosinophilies locales, il y a parfois baisse des cellules acidophiles du sang, mais souvent il y a au contraire une augmentation et dans ces cas on a démontré qu'il n'y avait pas parallélisme véritable

entre l'éosinopénie de la moelle et l'augmentation des cellules étudiées dans le sang (E. Homma 1921).

On a dit également que les réactions locales expérimentales étaient dues à un chimiotropisme : les leucocytes à granulations réfringentes seraient attirés par la toxine; on donne comme preuve le fait suivant : l'éosinophilie de l'œil du cheval par le liquide d'*ascaris* est un phénomène ne se produisant que chez les chevaux ayant déjà des éosinophiles dans le sang.

Nous pensons au contraire que dans ce cas l'animal était sensibilisé à la toxine employé, ou par son propre état sanguin et qu'il y avait un afflux local, non pas dû au chimiotropisme des cellules déjà éosinophiles dans le sang, mais de neutrophiles mêmes susceptibles chez cet animal et chez lui seulement de se transformer in situ en éosinophiles.

On a pu par injection de graisses animales dans la cavité pleurale de lapin obtenir une abondante éosinophilie pulmonaire (S. Bratiano) l'auteur conclut à une mutation locale. Le même phénomène a été observé au niveau des parois de Kystes hydatiques (Sabrazès) d'ailleurs au dépend de cellules fixes mononuclées se chargeant peu à peu de granulations oxyphiles.

On doit reconnaître qu'on ne peut donner de preuves absolues de l'origine des cellules acidophiles en opérant in vivo. Aussi avons nous tenté de mettre en évidence les phénomènes de mutation in vitro.

XI

L'EOSINOPHILIE IN VITRO.

Bien des expériences ont été tentées pour reproduire ce phénomène, les unes sont de technique compliquée, d'autres plus ou moins probantes. Certains ont voulu se rapprocher autant que possible des conditions organiques des tissus. C'est ainsi que l'on a reproduit in vitro l'éosinophilie locale expérimentale (Di Renzo). L'injection de produit parasitaire ou bactérien, à l'intérieur d'organes séparés de l'organisme et maintenus vivants, a donné lieu à la même réaction que sur l'animal en vie : congestion lente à prédominance de petits leucocytes éosinophiles.

La plupart des autres expérimentateurs ont utilisé le sang lui même.

Les théories les plus anciennes voulaient faire de la granulation réfringente une vacuole digestive, ou une vacuole de sécrétion glandulaire (Erich). Ranvier en 1875 décrivait l'éosinophile comme une « glande unicellulaire mobile ». La similitude de coloration entre les globules rouges et les grains éosinophiles devait faire décrire ces derniers comme de l'hémo-

globine phagocyte. Liebreicht le premier en 1913 démontre la mutation du neutrophile en éosinophile par une série d'expériences que nous relaterons brièvement, car, bien que nous ne partagions pas entièrement les conclusions formées par l'auteur, elles fournissent de précieux renseignements sur la genèse des granulations acidophiles.

On prélève, après stase veineuse de préférence, quelques centimètres cube de sang humain dans une dilution physiologique de citrate et on utilise divers procédés pour amener selon l'auteur une « demi coagulation » du sang soit en opérant avant la coagulation complète, soit en la retardant par le citrate, la gomme arabique, l'hirudine, soit en la provoquant par le Ca. On centrifuge; il se forme alors une légère gelée blanche à la surface du tube, c'est dans cette couche que l'on trouve en abondance des éosinophiles et des cristaux de Charcot. Ce phénomène se produirait avec tous les sangs humains, indépendamment de leur proportion antérieure de cellules acidophiles. Il traduirait une coagulation du sang avortée, pourrait-on dire, dans laquelle les sécrétions leucocytaires, destinées à celle-ci, se transformeraient en une substance, la substance α génératrice par cristallisation des cristaux de Charcot et des grains éosinophiles.

Nous avons tenté de reproduire ces phénomènes, nous ne sommes pas arrivé à des résultats probants. L'auteur met sur le compte de la délicatesse de la technique l'irrégularité des résultats; toutefois nous

avons été frappés du fait qu'il existait une légère différence entre les polynucléaires avant et après l'opération. Ces derniers devenaient plus granuleux; mais jamais nous n'avons pu mettre en évidence chaque fois une production notable d'éosinophiles. Quelques fois seulement avec du sang antérieurement plus riche en cellules à granulations réfringentes, le microscope a révélé sur la préparation des plages entières riches en éléments caractéristiques. Les autres observateurs, qui ont aussi répété les techniques de Liebreich, sont arrivés à un résultat identique : on ne peut provoquer une éosinophilie *in vitro*, qu'à partir d'un sang déjà légèrement chargé de cellules de cette catégorie (Hirsfeld. A. Hissmain).

Quand à l'hypothèse admise par Liebreich indiquant que l'éosinophilie n'était qu'une phase de la coagulation et en dépendait, elle ne nous semble pas devoir être retenue. La pellicule gélatinuse observée dans la couche leucocytaire, n'est pas une coagulation, ni un début, c'est un état colloïdal, c'est lui seul qui intervient dans la genèse des granulations.

Les mêmes sangs qui donnent la réaction de Liebreich, peuvent s'enrichir, comme nous l'avons vu, selon d'autres techniques, avant la coagulation, suspendue par le fluorure, et après la coagulation sur du sang défibriné. Quant à la substance qui forme les granulations, ce n'est ni de l'hémoglobine phagocytée puisque sa composition chimique est lipoïde et ne contient que des traces de Fer, ni des digestions bactériennes, comme on l'a dit, car l'éosinophilie *in vitro*

se passe aussi bien dans des conditions aseptiques. Liebreich prétend qu'une sécrétion leucocytaire intervient : cette hypothèse est plausible. Déjà Ranvier considérait l'éosinophile comme une « glande unicellulaire mobile » Maintenant on sait que tous les polynucléaires sécrètent des substances intervenant dans les phénomènes d'immunité. D'autre part il est remarquable de constater que les cristaux de Charcot qui sont de même nature que les grains éosinophiles sont cantonnés autour des polynucléaires eux-mêmes, ce qui semble plaider en faveur d'une intervention des leucocytes dans la genèse de la substance acidophile. On a reproché d'ailleurs aux techniques de Liebreich et en particulier à la centrifugation d'amasser par les différences de densité les substances lipoides et par conséquent les éosinophiles qui les contiennent en une même couche : il y aurait séparation physique des neutrophiles et des éosinophiles. Le prélèvement de la couche superficielle ferait donc croire faussement à une transformation. Mais Liebreich assure avoir vu pour ainsi dire sous ses yeux la mutation. D'autre part nous avons remarqué nous même qu'il y a en effet des zones d'apparence gélatineuse où les éosinophiles semblent s'être rassemblés; mais on les trouve tout de même en proportion normale ou même plus abondants dans les zones restées parfaitement liquides. Il n'y a pas d'éosinopénie compensatrice. L'aspect gélatineux n'est que la traduction des conditions physico-chimiques favorables à la production des éosinophiles et des cristaux de Charcot.

Mais la substance acidophile n'est pas uniquement d'origine leucocytaire. N'oublions pas qu'elle traduit une réaction envers une substance pathogénique. Très schématiquement on pourrait donc la considérer comme le complexe formé par deux produits :

antigène + anticorps.

L'antigène c'est le produit parasitaire, ou les produits hétérogènes, mal filtrés, de la digestion par exemple. L'anticorps, c'est la sécrétion du leucocyte, de la rate, du système réticulo-endothelial tout entier. Avons-nous formé la granulation éosinophile ? Pas encore, nous avons produit dans le sang circulant une substance instable qui dans des conditions physiques particulières cristallisera donnant ainsi naissance à la granulation acidophile et aux cristaux de Charcot. C'est ainsi que nous pensons le mieux expliquer la formation d'une éosinophilie locale lors d'une primo-injection de substance hétérogène. La sensibilisation d'un organisme envers une toxine serait donc une sorte de sécrétion du système réticulo-endothelial, de nature lipoïde, destinée à neutraliser l'antigène introduit en se combinant avec lui pour donner un produit particulièrement instable.

Dans le choc anaphylactique, les phénomènes sont plus nets encore, car ils peuvent être répétés *in vitro*. Il se produit dès l'addition de la substance antigène une floculation visible au microscope. On a même été jusqu'à comparer le phénomène à une véritable réaction de Wassermann : il se produit en effet une ab-

sorption du complément. D'ailleurs on sait que le sérum d'animaux en état de choc anaphylactique n'est pas hémolytique par absence de complément. On peut donc admettre que dans les jours qui suivent le choc anaphylactique in vivo l'état sanguin restera profondément troublé. Il y aura en outre une neutralisation progressive de toutes les albumines étrangères introduites et peut-être aussi de certaines albumines de l'animal lui-même plus ou moins altérées au cours de la crise. Les sécrétions lipoïdiques du système réticulo-endothélial deviendront alors plus abondantes et par suite le nombre des éosinophiles dans le sang sera plus élevé. Nous avons vu qu'il n'est pas possible à partir de certains sangs de reproduire le phénomène de Liebreich. En effet, pour obtenir la réaction éosophile, il faut qu'il y ait dans le prélèvement suffisamment du complexe lipoïde anticorps + antigène; c'est-à-dire qu'il faut prélever le sérum sur un animal sensibilisé, ayant reçu l'atteinte d'une toxine et pourvu d'une quantité correspondante d'anticorps. Autrement dit il faut prélever le sang d'un animal présentant déjà quelques éosinophiles dans son sang. Les expériences sont en faveur de ces hypothèses. Pour faire apparaître in vitro la réaction acidophile il suffit de modifier l'équilibre sanguin.

Certains organismes, ceux auxquels on a voulu attribuer la diathèse éosinophilique, ou tout au moins une instabilité humorale, sont probablement sensibilisés, c'est-à-dire pourvus dans leur circulation du complexe anticorps-antigène; la moindre cause pour-

ra faire apparaître la cristallisation de la substance acidophile. Cette cause pourra agir soit directement sur l'état physico-chimique du sérum, soit indirectement comme dans le choc anaphylactique, ou l'asthme : une nouvelle introduction d'antigène donnera naissance à la crise qui sera à son tour productrice d'éosinophiles. Dans certains cas, il n'y a pas de réaction à cellules acidophiles, spécialement lorsque le choc anaphylactique a été intense. C'est donc que les phénomènes d'immunité n'ont pas joué, peut-être par défaut de sécrétion leucocytaire. Il y aura également défaut de sécrétion immunisante lorsque les injections seront trop rapprochées et que le système réticulo-endothélial n'aura pas encore eu le temps de produire les lipoïdes protecteurs.

Il n'est pas nécessaire pour réaliser l'éosinophilie in vitro de recourir aux techniques de Liebreich. Il suffit en utilisant le sang d'un animal ou d'un homme sensibilisé, de placer les leucocytes dans un état colloïdal favorable à leur mutation. Nous avons pu nous rendre compte des facteurs qui semblent intervenir dans la genèse des granulations par les faits que nous allons relater. Le sang avait été prélevé dans ces cas sur l'homme. Pour le premier chez un porteur de plaques d'eczéma récidivant. Pour le second chez un syphilitique primaire qui avait contracté un chancre de la lèvre depuis trois semaines, le Wassermann s'était révélé ultra-positif. Ce sont ces deux malades qui nous ont fourni les plus beaux exemples d'éosinophilie in vitro, quoique pour aucun d'entr'eux le

pourcentage des cellules acidophiles du sang ne dépassât pas 7 %. Dans les autres expériences les résultats furent moins probants, dans certains nous n'obtenions qu'un aspect granuleux plus accusé du protoplasma traduisant seul le changement des conditions physico-chimiques.

La première technique, la plus simple, consiste en fait à laisser vieillir le prélèvement sanguin, citraté pour empêcher la coagulation. On augmente sensiblement la production des cellules à granulations acidophiles en prolongeant la stase veineuse avant la ponction, ainsi que l'avait déjà remarqué Liebreich, il y a en effet accumulation des produits de déchets et notamment de Co^2 . Ces substances ont une influence très nette sur les mutations observées. Il suffit alors d'empêcher la réoxydation de l'hémoglobine, en bouchant soigneusement le tube à expérience. Il faut attendre plusieurs heures pour trouver des changements notables.

Si l'on centrifuge, on observera souvent la pellicule gélatineuse décrite par Liebreich, et des zones complètes d'éosinophiles transformés avec des cristaux de Charcot. L'aspect de cette couche est certainement due à la réunion de substances lipoïdes, comme on l'a fait remarquer. Elle est intermédiaire entre le plasma et le culot des hématies dont le volume diffère énormément de celui obtenu par simple sédimentation, et dont l'équilibre par les forces de suspension a été rompu.

On peut également réussir de très belles prépara-

tions d'éosinophiles en les laissant uniquement au contact du sérum. Il suffit de débarrasser le sang par agitation avec des billes de verre. Après la coagulation on notera déjà une augmentation des éosinophiles. Celle-ci continuera ensuite dans les heures qui suivent. Cette expérience dément le rapport invoqué par Liebreich entre la formation des granulations *in vitro* et la fibrinogénèse, puisque le sérum est débarrassé de toute fibrine. Ici il y a encore eu un premier changement dans l'état physique du liquide lors de la coagulation, puis renforcement des conditions favorables à l'éosinophilie par le vieillissement comme dans l'expérience précédente. La centrifugation agit toujours de même. Aussi pouvons-nous dire que nous avons obtenu les plus beaux exemples de mutation en combinant les deux méthodes : défibriner puis laisser vieillir le sérum après séparation des éléments par centrifugation.

Nous avons en outre remarqué que bon nombre d'autres facteurs pouvaient jouer comme excitants du phénomène : la dilution notamment. Déjà en 1911 M. le professeur Achard rapportait l'observation suivante. Un liquide d'ascite pourvu de nombreuses cellules polynucléaires, fut additionné de doses progressives d'eau, diminuant ainsi la tonicité du milieu. Cette modification eût pour conséquence de faire naître dans le liquide même des cellules éosinophiles non encore rencontrées. Nous avons repris cette technique et nous nous sommes rendu compte qu'elle permet à condition de ne pas dépasser une certaine

tonicité d'avoir des résultats positifs et de plus belles images leucocytaires. D'ailleurs il est à remarquer que Liebreich conseille, dans ses expériences, de recueillir le sang dans une solution hypotonique à 6 0/00. Nous avons utilisé des solutions dont la teneur en NaCl variait entre 4 0/00 et 6 0/00. Il est curieux de constater que les phénomènes de dilution font gonfler les leucocytes en suspension et précisément la cellule éosinophile apparaît de taille plus grande que les autres polynucléaires.

Nous avons voulu par contre user d'un autre moyen pour faire varier le diamètre des globules. On sait que les sels de Li et que le ferrocyanure de K abaissent et élèvent la tension superficielle. Or aucun de ces deux sels, tout en modifiant l'aspect extérieur des cellules n'a favorisé ou empêché les phénomènes d'éosinophilie. Peut-être agissent-ils trop brusquement ou trop violemment ? la genèse des granulations s'est montrée toujours comme un phénomène progressif et relativement lent.

Nous avons également cherché à produire une éosinophilie in vitro par choc araphylactique. Nous avons vu en effet que la crise colloïdale est visible à l'ultra-microscope grâce à la floculation du complexe anticorps + antigène. Pour cela nous avons sensibilisé un cobaye envers le sérum du cheval. Trois semaines après, nous avons prélevé par ponction cardiaque quelques centicubes de sang au cobaye, que nous avons répartis en plusieurs tubes. Nous avons pu ainsi ajouter dans les différents tubes des dilu-

tions infinitésimales, mais à doses croissantes, pour éviter d'ajouter trop ou trop peu d'antigène. En effet l'injection déchainante agit si la quantité injectée est très-faible. Si elle est trop forte, la réaction n'a plus lieu, l'antigène étant par lui-même anticomplémentaire, et le complément est nécessaire à la production de la crise. De tous nos tubes nous avons prélevé une goutte de sang et après coloration nous avons constaté qu'aucune éosinophilie n'était visible, rien n'apparut les jours suivants mais les cellules avaient acquis une remarquable disposition vis-à-vis des colorants. Le protoplasme était très granuleux et uniformément acidophile, les granulations semblables aux granulations oxyphiles de Behring et Münch ; quant aux noyaux, aucun n'avait pris le colorant ; ils apparaissaient tous, d'ailleurs en forme de fer à cheval ou bilobés, se détachant en blanc sur le protoplasme hypercoloré. Pourquoi n'avons-nous pas eu de genèse éosinophile comme nous nous y attendions ? Peut-être parce que les doses d'antigène ajoutées étaient mal calculées ? Peut-être parce qu'il n'y avait plus de complément ? Le sang ayant subi le choc anaphylactique ? On sait que, in vivo, l'aésinophilie est tardive, il est probable qu'il y a une excitation violente de l'organisme et que le système réticulo-endothélial répond en entier par la sécrétion secondaire de substances lipoïdes nécessaires à l'éosinophilie. In vito, au contraire, le sang de l'animal était bien sensibilisé, il contenait bien quelques éosinophiles, mais il y a eu absorption rapide de la subs-

tance acidophile lors du choc (in vivo, il y a en effet éosinopénie immédiate) et les seuls polynucléaires restant se sont trouvés insuffisants pour refaire les pertes, et la sécrétion secondaire que l'on observe in vivo, n'a pas été réalisée par eux, d'autant plus qu'ils se trouvent dans des conditions défavorables pour vivre plusieurs heures dans un tube à expérience et au contact d'un sérum floclé. Quant à l'aspect anormal du noyau, nous pensons, qu'il s'est produit une lyse immédiate de la substance nucléaire au cours du choc ou que le colorant n'a pu pénétrer pendant le temps normal de coloration jusqu'au noyau, à travers un protoplasme granuleux et hyperacidophile. Quoiqu'il en soit nous avons la preuve que des phénomènes de réaction antitoxique, qui se traduisent en clinique par des modifications de l'état sanguin, ne sont que des processus colloïdaux capables de transformer l'aspect complet d'une cellule normalement colorée. Nous avons déjà relaté l'exemple d'une éosinophilie à granulations incolores qui peu à peu, les jours suivants ont repris une affinité de plus en plus forte pour l'éosine.

Nous pensons que dans les expériences que nous avons tentées, nous avons eu l'occasion de voir les fameuses formes de transition dont beaucoup d'auteurs nient l'existence, mais qui ont tout de même été décrites, notamment par Pava et Brancovici. Ces auteurs admettent même la transformation des monocytes en polynucléaires éosinophiles, ils auraient observé la formation d'une encoche dans le noyau.

Ces aspects étaient déjà décrits en 1908 par Widal et Faure Beaulieu. Pour notre part nous avons distingué les phénomènes suivants :

Il y a toujours un changement d'aspect du polynucléaire de quelque origine qu'il vienne, lorsqu'on pratique les réactions « éosinophilogènes ». C'est ainsi que le premier stade du processus consiste en une floculation du protoplasma avec formation de petits grains non réfringents, mais plus ou moins acidophiles, voisins des granulations oxyphiles.

Si le sang a été prélevé sur un animal sensibilisé il y a cristallisation de la substance lipéide, probablement à la faveur de la floculation observée plus haut, et formation de granulations réfringentes. Mais celles-ci ne présentent pas toutes la même acidophilie, les unes sont de teinte rose pâle, d'autres très foncées. C'est là le meilleur test à notre avis de la progression du phénomène. Tous les polynucléaires n'ont pas la même sensibilité, pour ainsi dire. Ils n'ont pas tous le même nombre de granulations. Certains sont au début de leur mutation, ils ne contiennent que quelques granulations roses pâles; d'autres en sont plus chargés, ils présentent de la polychromatophilie de leur substance α .

Nous pensons donc que l'éosinophilie in vitro permet en quelque sorte de « doser » la quantité de produit acidophile contenu dans le prélèvement sanguin. Plus il y a de cellules en « mutation » et plus elles sont bourrées de granulations, plus il y avait de substance α ; et inversement la présence d'une forte

quantité de lipoïde devra faire apparaître une éosinophilie. Or il existe en effet des observations relatant dans un cas par injection de graisse animale dans la cavité pleurale de lapin l'apparition d'une abondante éosinophilie pulmonaire, l'auteur conclut à une transformation in situ des neutrophiles du sang (Bratiano); dans un autre la présence d'éosinophiles dans des foyers de liponécrose traumatique (Leinati). Pour notre conception personnelle la graisse animale injectée dans la cavité pleurale du lapin a rempli un double but :

1° Elle a agi comme substance hétérogène ;

2° Elle a fourni une proportion de lipoïdes plus élevée. Il est probable que les polynucléaires se sont livrés à une phagocytose active de ces graisses et qu'après avoir été transformée par eux, elle est devenue identique à la substance acidophile. Elle a cristallisé ensuite autour du foyer d'injection, au niveau du parenchyme pulmonaire, lieu d'élection : de là les phénomènes observés. L'éosinophilie digestive chez l'homme est due aux mêmes causes, lorsque les graisses assimilées, comme nous l'avons vu, franchissent les obstacles spléniques et hépatiques. Mais il faut un certain état de digestion et de transformation de ces produits de la part des leucocytes pour arriver au stade de la granulation acidophile, lipoprotéide d'une complexion particulière.

XII

MECANISME PHYSICO-CHIMIQUE DE L'EOSINOPHILIE

Nous avons essayé d'expliquer jusqu'à présent les causes qui pouvaient être à l'origine des processus d'éosinophilie. Nous allons tenter de pénétrer plus intimement le phénomène qui fait apparaître d'une façon visible au microscope la substance acidophile auparavant répandue dans le sérum et le protoplasma leucocytaire.

Nous avons vu qu'il existait des causes favorisantes de la genèse des éosinophiles. Ce sont : le vieillissement, la dilution, la stase veineuse, le choc anaphylactique, la centrifugation, la coagulation, et que ces facteurs s'ils ne produisent pas toujours des granulations acidophiles faites de substance lipoïde donneraient tout au moins au protoplasma un aspect granuleux particulier. Nous avons voulu réaliser ces conditions diverses et ramener à une solution unique le problème de l'éosinophilie. Les *hypotheses* que nous allons former, sont basées sur ce fait que tous les facteurs qui nous ont semblé agir dans nos expé-

riences se ramènent à un seul : diminution de l'alcalinité du sang. En effet, les prélèvements sanguins subissent peu à peu la mortification commune à tous les tissus, d'où acidification, la stase veineuse par surcharge en CO_2 aboutit au même résultat, la centrifugation qui sépare le plasma basique, la dilution qui en diminue le pouvoir agissent de même. La coagulation, le choc anaphylactique et tous les processus de floculation s'accompagnent d'une chute du P_H sanguin.

En clinique, d'une façon générale, les malades porteurs d'éosinophiles : parasités, asthmatiques, eczémateux et ceux qui sont porteurs d'affections cutanées diverses ont une réserve alcaline abaissée, ou tout au moins un P_H sanguin bas.

Nous avons voulu « in vitro » reproduire les conditions d'acidité nécessaires. Dans une première série d'expérience, nous avons remplacé le sérum sanguin basique par une solution saline isotonique naturellement neutre, donc de P_H inférieur au sang. Enfin nous avons réparti des globules blancs dans des gammes à P_H décroissant obtenues par des systèmes tampons. Les résultats ont été identiques aux techniques précédentes, sauf en ce qui concerne l'utilisation des gammes de P_H qui ont fait varier comme nous le pensions les affinités tinctoriales et l'état colloïdal du protoplasma des cellules. Les granulations oxyphiles n'apparaissaient que dans les tubes à réaction acide. Il est même intéressant de constater qu'une partie du sérum lui-même peut être coloré, si l'on emploie un

système tampon assez acide, ou mieux si l'on additionne au sérum une quantité d'acide de l'ordre du millionième, on précipite en une zone à P_H très déterminé une fraction des albumines sériques (Peyre et Colin), et celles-ci prennent immédiatement les unes les couleurs acides, les autres les couleurs basiques. Le même phénomène est à notre avis à l'origine de la cristallisation de la substance acidophile. Nous le schématiserons ainsi. Il y a dans le sang sensibilisé et principalement, nous l'avons vu dans le protoplasma du neutrophile un lipoprotéïde instable. La chute du P_H sanguin retentit sur une partie des albumines sanguines; celles-ci flocculent parce qu'elles atteignent leur point iso-électrique en rapport avec l'acidité du milieu extérieur. Il y a rupture de l'équilibre de stabilité de la substance lipo-protéïde qui cristallise en petites boules arrondies ou en bâtonnets : les granulations éosinophiles. Il y a en même temps changement dans la tension superficielle du leucocyte, d'où augmentation de volume, perte de l'élasticité de la membrane, aspect bilobé du noyau.

Nous nous sommes rendu compte en partie de l'exactitude des phénomènes par l'expérience suivante. Du sang normal citraté est centrifugé, on prélève une goutte de la couche leucocytaire que l'on introduit entre lame et lamelle pour l'observer au fort grossissement du microscope. On introduit alors par un coin de la préparation une goutte d'acide HCl dilué; on se rendra compte alors des phénomènes suivants : destruction des albumines dans la partie im-

prégnée par l'acide, mais peu à peu, si l'on gagne le centre de la préparation, il existe une zone pour laquelle le mélange sérum + acide a été convenablement dosé par diffusion, si bien que nous pouvons observer des aspects curieux; une floculation légère du sérum qui correspond à la zone de précipitation isoélectrique, cette floculation gagne les leucocytes dont le protoplasma devient très granuleux. La transformation la plus visible et la plus remarquable intéresse le noyau. Celui-ci se ramasse, les lobes se rejoignent et en quelques minutes dans la zone observée il n'existe plus que des cellules, à noyau unique, en fer à cheval et en bissac, ou nettement séparés en deux petites masses rondes ou ovoïdes. Toutes ces mutations gagnent de proche en proche les régions encore inaltérées et bientôt toute la préparation si la quantité et la force de l'acide sont suffisantes ne contiendra plus que des leucocytes à noyaux bilobés. Peut-être serait-il possible en conservant leur vitalité aux globules blancs un temps suffisamment long, de faire apparaître également sous les yeux de l'observateur, par cette méthode des granulations acidophiles. Mais même avec un sang sensibilisé nous n'avons jamais eu de résultats très probants. Il se peut d'ailleurs que les conditions entre lame et lamelle soient défavorables car il y a une répartition des substances lipéoïdes par phénomènes de tension superficielle, aux surfaces de contact qui sont ici très grandes, d'où impossibilité de les concentrer et les faire cristalliser dans les leucocytes. Toutefois nous

pensons pouvoir considérer qu'un seul agent chimique a déterminé à l'intérieur des polynucléaires neutrophiles des changements dans l'aspect colloïdal, réalisant un aspect très voisin de celui des éosinophiles du sang circulant. En tenant compte : 1° des conditions défavorables dans lesquelles se trouvent les cellules in vitro et au contact d'un sérum floclulé artificiellement; 2° de la réalisation de l'éosinophilie in vitro sur le sang abandonné à lui-même; 3° de la présence de la même cause : l'abaissement du P_H que l'on observe aussi bien dans les expériences in vitro que dans les maladies in vivo; 4° de la réalisation de l'éosinophilie indiscutable obtenue in vitro sur des organes isolés, mais par conséquent dans des conditions plus favorables, il nous semble probable que l'éosinophilie n'est que la cristallisation d'une substance lipoprotéïde, contenue dans le sang de certains individus, à la faveur d'un phénomène de flocculation.

XIII

ROLE DES CELLULES EOSINOPHILES

Il semble vain de vouloir attribuer une fonction organique à la granulation éosinophile, puisque pour nous elle n'est que la forme visible d'une substance existant dans le sang avant la production de l'éosinophilie. Cependant nous pensons que la réalisation du phénomène joue un double rôle :

1° De part leur nature lipoïdique, les granulations sont à même de fixer les toxines et toutes les albumines hétérogènes introduites par une brèche cutanée, ou mal filtrée pendant la digestion par la rate, le foie. Cette fonction est analogue à celle de la cholestérine, avec laquelle nous l'avons dit, la substance lipoïde présente de nombreux rapports.

2° Elles constituent une sorte de système-tampon analogue aux tampons albuminoïdes, tentant de s'opposer à toute variation du P_H par leur cristallisation même et les changements de la tension superficielle qui en découlent.

Il existe des preuves convainquantes de la réalité de ces deux assertions.

Weinberg a montré que l'antigène hydatique était complètement absorbé par les granulations éosinophiles; le liquide subsistant devenait en effet incapable de donner la réaction de déviation du complément. Au contraire il suffisait de laver les granulations et de recueillir l'eau de lavage, celle-ci jouait parfaitement le rôle d'antigène, dans la réaction.

Le parallélisme parfait entre la multiplication des éosinophiles et la formation des anticorps démontrée par Hajos vient encore à l'appui de cette théorie. Enfin on connaît le bon pronostic des éosinophilies de la convalescence. Quant au rôle de stabilité humorale il est commun à toutes les albumines qui passent de l'état stable ou colloïdal à l'état floculé; cette transformation ne se produit qu'aux dépens des ions H ou OH ajoutés au solvant sans que celui-ci change de P_H pendant toute la réaction. Ce n'est donc là encore que la réalisation de cette grande loi physique qui veut que toute cause agissant sur un système en équilibre subit de la part de celui-ci une réaction inverse et égale à la sienne tendant au rétablissement de l'état antérieur. Cette loi n'est pas seulement physique, elle est donc aussi biologique.

CONCLUSIONS

Nous avons essayé dans ce travail de montrer que la cellule éosinophile du sang ne représente pas une catégorie distincte de polynucléaire, mais qu'elle est la traduction visible d'un phénomène colloïdal.

Bien des maladies diverses s'accompagnent d'éosinophilie mais dans toutes il y a deux éléments communs qui à notre avis sont à la base des réactions sanguines :

1° Présence d'une toxine. C'est grâce à elle que l'on réalise l'éosinophilie expérimentale — *in vivo*, dans les états pathologiques elle existe toujours, plus ou moins facile à découvrir, la réalité d'une éosinophilie physiologique digestive nous invite à penser que les produits d'assimilation eux-mêmes peuvent jouer le rôle d'albumines hétérogènes. C'est par insuffisance splénique ou hépatique qu'une éosinophilie d'apparence paradoxale apparaîtra, car ces deux organes de par leur position anatomique sont des barrières entre les produits intestinaux et la circulation générale. S'il y a une insuffisance fonctionnelle du foie ou de la rate, c'est au système reticulo-endothélial tout entier à réparer l'équilibre digestif et notam-

ment aux leucocytes. Ceux-ci vont fixer les produits anormaux répandus dans la circulation sous la forme d'une lipo-protéïde. Les matières lipoides jouent en général un rôle antitoxique. Cette substance est particulièrement instable.

2° Le deuxième élément commun à toutes les maladies à éosinophiles est un abaissement du PH serique. A la faveur de cette acidification des humeurs, des phénomènes colloïdaux particuliers vont apparaître dans le sérum : floculation des albumines en état isoélectrique et cristallisation de la substance lipo-protéïde à l'intérieur des neutrophiles qui deviendront ainsi les éosinophiles. Ces mutations s'observent *in vitro* ; elles ont un double but : assurer la lutte contre les produits toxiques, maintenir le PH serique à un taux compatible avec la vie des tissus.

Il n'y a donc pas à notre avis de syndrome d'éosinophilie comme quelques auteurs l'ont prétendu, mais un signe clinique qui traduit une réaction sangume commun à tous les processus de défense organique.

Vu : *Le Doyen*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président*
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- F. ARMAND DELILLE, A. HURST et V. E. SORAPURE. — Familial éosinophilia (*Guy's Hosp. Rep.* 80 : 248-252, Avril 1930).
- AUDIBERT. — L'éosinophile (Thèse de Montpellier 1903).
- J. BACIGALUPO et M. J. VERGNOLLE. — El esquema de Arneth en los éosinofilos (*Rev. Asoc. Méd. Argent* 41 : 461-466, Mars-Avril 1928).
- F. BATTAGLIA. — Sul significato dell'éosinofilia locale nei tumori maligni (*Tumori* 13 : 191-208, 1927).
- E. BERNARD. — Asthme et éosinophilie (*Rev. Prat. d. Mal. d. Pays chauds* 8 : 496-502, Oct. 1928).
- F. BEZANÇON et E. BERNARD. — Valeur de l'éosinophilie pour le diagnostic de cas d'asthme cliniquement incertains (*Bull. et Mém. Soc. des Hôp. de Paris* (n° 36) 52 : 1792-1804 — *Rev. Internat. de Méd. et Chir.* 40 : 4-10, Janv. 1929).
- F. BEZANÇON et E. BERNARD. — L'éosinophilie dans l'asthme ; ses équivalents et ses parentées morbides (*Ann. de Méd. Paris*, t. XXVII n° 2 Fév. 1930, p. 204).

- F. BEZANÇON et L. DE GENNES. — Toux coqueluchoïde équivalent d'asthme. Importance diagnostique de l'éosinophilie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 52 : 1604-1607, 29 Nov. 1928).
- S. BRATIANO. — Eosinophilie pulmonaire physiologique chez le lapin ; ses rapports avec l'absorption de graisse animale injectée dans la cavité pleurale (*Compte Rend. Soc. Biol.* 99 : 1086-1087, 5 Octobre 1928).
- L. CATTANES. — Contribution à l'étude de l'éosinophilie constitutionnelle (*Hæmatologica* 1931. Vol. XX, fasc. III).
- J. CHEVALIER et M. LEVRAT. — La grande éosinophilie sanguine. Insuffisance splénique éosinophilique. (*Lyon Médical* 146 : 305-309, 14 Sept. 1930).
- Un nouveau cas de grande éosinophilie sanguine (*Soc. Méd. Hôp. de Lyon.* F Janv. 1935 in : *Journal de Méd. de Lyon*, 5 Mars 1935).
- J. CHALIER, P. PALLOT, ROMAN et MONNIER. — Valeur de la forme leucocytaire et notamment de l'éosinophilie dans la scarlatine régulière. (*Journal de Méd. de Lyon* II. 353-357. 5 Juin 1930).
- P. CHEVALLIER et Z. ELY. — Action de l'extrait aqueux de rate sur l'éosinophilie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Paris.* 54 1819-1823 — 22 Déc. 1930).
- V. CHINI. — Della éosinofilia post- pneumotoracica. (*Riv. di Pat. e. clin. d. Tuberc.* 1 : 305-317, 30 Sept. 1927).

- CHIRAY et BAUDOUIN. — De l'éosinophilie sanguine en général et en particulier au cours de quelques tumeurs malignes. (*Presse Médicale* 39 : 1869-1871.. 19 Déc. 1931).
- A. CLAUDE. — Eosinophilie et tumeurs malignes (*Liège Médical*, 22 : 703-802. — 9 Juin 1929).
- COLRAT. — L'adénie éosinophilique prurigène (Thèse de Lyon 1921-22).
- C. CORUZZI. — La réazione eosinofilia generale e locale nella vaccinioterapia antituberculare (*Rinasc. Méd.* 7 : 267 — 1^{er} Juin 1930).
- DELLA PALMA. — Valore diagnostico dell'éosinofilia nelle forme asmatiche (*Minerva Méd.* 1 : 772-783. 12 Mai 1930).
- Sur l'éosinophilie familiale (Le Sang, n° 9 — 1932).
- DE LAVERGNE, V. ABEL et DEBENEDETTI. — Eosinophilie pleurale et amibiase pulmonaire (*Paris Médical* n° 23, 1930. p. 519).
- V. DELLA CASA. — Incostanza della éosinofilia nelle affezioni da echinococco. (*Policlinico*, 34 : 1250. 29 Août 1927).
- A. DUFOURT, GUIRAU. — Un nouveau cas de grande éosinophilie sanguine — maladie de J. Chalier et Levrat (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8-1-35). (*Presse Médicale*, 23-1-35).
- J. DUMAS. — Etude sur la signification et la valeur séneïologique de la leucocytose éosinophile (Thèse Paris 1934-IV-112).

- O. ELIASCHEFT. — Sur la valeur de l'éosinophilie dans les dermatoses bulleuses et spécialement dans la dermatite de Dühring (*Sang* 2 : 1-3 — 1928).
- J. ENGELBRETH-HOLM. — Eosinophilie après injection intraveineuse d'huile (*Klinische Wochens* T. 13, N° 45. 10 Nov. 1934).
- E. FANTON. — Contributo allo studio della cosiddetta diatesi eosinofilia (*Clin. Pédiat.* 10 : 295-306, Mai 1928).
- J. FRENCHEN. — Einleitende Versuche zur Feststellung des Verhaltens der eosinophilen Zellen bei antistoffbildenden Processen (*Act. Path. et Microbiol Scandinav.* (Supp 3) p. 123-132 — 1930).
- GALLOUIN. — L'éosinophilie dans les phénomènes d'anaphylaxie vermineuse expérimentale (Thèse Lyon 1926-27. — N° 14).
- J. GUIBAL, F. RENY. — Un cas de grande éosinophilie sanguine par insuffisance splénique ; splénectomie (*Soc. de Méd. de Nancy*, 22 Fév. 1933).
- K. HAJOS. — Beiträge zur Eosinophiliefrage ; die Verteilung der eosinophilen Zellen nach Proteïn in jecktionen und in anaphylaktisierten Mäusen. (*Ztsch. f. d. Ges. Experim. Méd.* 59 : 383-388. 1928).
- B. B. HEFT. — Eosinophilia in gonorrhœa (*Vrachs. Gez* 33 : 2574- 2577. — 15 Nov. 1929).
- A. JULLIEN. — Sur la signification des granulations éosinophiles des cellules sanguines de la Seiche

(*Compte Rend. Acad. d. Sc.* 186 : 644, 5 Mars 1928).

KOVATCHEFF T. — Contribution à l'étude de l'éosinophilie dans l'enfance et l'adolescence. Variations des eosinophilies dans les tuberculoses latentes, atténuées et externes. Influence de l'héliothérapie (Thèse Lyon 1920-21, N° 101).

F. LEINATI. — Sur la présence et sur l'origine des éosinophiles dans les foyers de liponécrose traumatique et à réaction aseptique (*Le Sang, Biol. et Path.* 9 : 1932).

LE LORIER et P. WEINGARTEN. — Sur un cas d'éosinophiles anormaux (*Anu. d'Anat. Path.* II : 197-198. Février 1934).

F. LO PRESTI-SEMINERIO. — La curva eosinofilia en algunos estados morbosos infantiles (*La Pediatría* Anô XXXV. Déc. 1927).

G. MARCHAL, J. LEMOINE. .. Filiarose avec grande éosinophilie et insuffisance cardiaque (*Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 50 : 665-67, 21 Mai 1934).

C. MASSIAS. — Formule hémoleucocytaire de la lèpre; éosinophilie dans la lèpre à lésions tégumentaires prédominantes (*Compte Rend. Soc. Biol.* 104-547-548. — 13 Juin 1930).

H. MATSHISSON. — Eosinophilie bei rheumatischen Erkrankungen (Deutsch. Med. Woch : 55 : 1343-1344. — 9 Août 1929).

- MAYR et MONCORPS. — Eosinophilie et rate (*Münch Méd. Woch.* t. LXXIII, N° 43. 22 Oct. 1926).
- MORENAS L. — Eosinophilie intestinale et émission de cristaux de Charcot (*Journal de Méd. de Lyon*, 20 Avril 1928, p. 215).
- NATHAN E. — Über Blutbildungen bei Toxidermien inna ihre Bedeutung für die Frage der Scharlach-eosinophilie (*Klin. Woch.* VI, 1927, 9 Avril, p. 676-678).
- R. NOEL, H. PIGEAUD. — Sur la nature mitochondriale des granulations éosinophiles des leucocytes chez le fœtus humain (*Soc. Biol.* 104-209-210. — 16 Mai 1930).
- PASTEUR VALLERY RODOT, BLAMONTIER, CLAUDE et GIROUD. — L'éosinophilie sanguine dans les états anaphylactiques. (*Presse Méd.* Paris XXXIV 1926. 22 Déc., p. 1601-1604).
- F. PESCATORI. — Ricerche sperimentali sulla patogenesi della eosinophilia ; reperti istologici in corso di pneumotorace sperimentale (*Riv. di Pat. e clin. d. Tuberc.* 4 : 725-729, 30 Sept. 1930).
- E. M. PRODANOFF. — Eosinophilia of gonorrhéal pus. (*Venuol : Dermut* 6 : 43-49. Nov. 1929).
- C. RIZZO. — Cisticercosi cerebrale ed eosinofilia nel liquido ufalo-rachidiano (*Riv. di Pat. Nerv.* 34 : 936-952-1930).
- ROMIEU M. — Sur les réactions histo-chimiques des granulations éosinophiles de l'homme. (*Soc. Biol. Paris* XCV 1926. 16 Juillet. 491-493).

- N. SANTANGELO. — Sul valore della eosinofilia durante la tuberculinoterapia percutanea nella infargia. (*Riforma Méd.* 45 : 50-54. 12 Janv. 1929).
- SHELLONG. — Sur l'éosinophilie intense dans les tumeurs (*Münch. Méd. Woch.* N° 15, 1922).
- STEWART. — Eosinophilie familiale (p. 21. *The American Journal of the medical Sciences* CLXXXV, N° 1, Janv. 1933).
- TEICHMULLER. — La présence et la signification des cellules éosinophiles dans les crachats (*Deutsch. Arch. f. Klin. Méd.* Vol. LX, 1897, p. 576).
- C. TRUJILLO, GUTTIÈRE et N. GARCIA. — Valor diagnóstico y pronóstico de la eosinofilia en la reciente epidermia de escarlatina de Bogota (*Repert. de Med y Cir.* 18 : 19-24. Oct. 1926).
- G. VACCA. — L'éosinophilie dans l'empoisonnement par le sulfate de C. (*Sang* 3 : 169-174, 1929).
- F. P. WEBER. — Eosinophilia in lymphogranulomatosis maligna (*Hodgkins disease*). (*Med. Press.* 124 : 152, 24 Août 1927).
- WEIDENREICH. — Origine des cellules éosinophiles (*Folia Hæmatologica.* 1905. p. 163).
-

Imprimerie spéciale de la LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
